

Development of Auto-Tandem Catalysis with Strong Bronsted Base

著者	Ma Chaoyan
number	93
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	理博第3350号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00133105

論文内容要旨

(NO. 1)

氏 名	MA CHAOYAN	提出年	令和 3 年
学位論文の 題 目	Development of Auto-Tandem Catalysis with Strong Brønsted Base (強塩基性ブレンステッド塩基を用いたオートタンデム触媒系の開発)		

論文目次

Chapter 1. Introduction

1. Background

1.1 Base catalysis

1.2 Auto-Tandem Catalysis

1.3 Approaches of synthesis diarylalkanes

2. Abstract of this thesis

3. Reference

Chapter 2. Development of Intramolecular / Intermolecular Addition Sequence for Strong Brønsted Base

1. Background

2. Experimental Results

2.1. Initial Study: Screening of Brønsted Base

2.2. Optimization of Reaction Conditions

2.3 Substrate Scope

3. Summary

4. Reference

Chapter 3. Mechanistic Study

1. Background

2. Control Experiments

3. Summary

4. Reference

Chapter 4. Conclusion

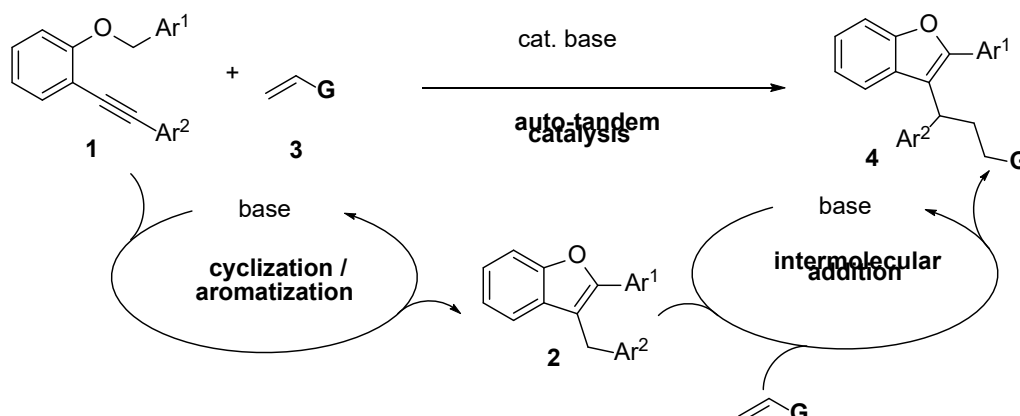
Experimental Part

論 文 内 容 要 旨

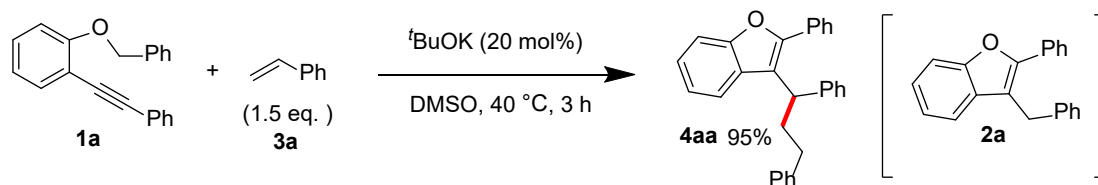
Introduction

“Auto-tandem catalysis” is a process in which one catalyst promotes multiple, mechanistically distinct processes in a single reactor. The catalysis is a powerful approach towards organic synthesis and has been utilized to construct important structural motifs, including heterocycles and carbocycles. In particular, the auto-tandem catalysis with a Brønsted base catalyst is attractive because the operationally simple protocols enable the synthesis of complex molecules, which are otherwise difficult to access, under mild reaction conditions. However, most of the hitherto reported reactions involve the transformation of highly acidic substrates with the catalysts having low basicity, limiting the accessible structural motifs and preventing the wide use of the methodology in organic synthesis. In this context, I envisioned exploring the application of a strong Brønsted base in auto-tandem catalysis. In recent years, much attention has been paid to the application of a strong Brønsted base as a catalyst in nucleophilic addition reactions because it expands the scope of pronucleophiles and facilitates the direct functionalization of less acidic compounds in an atom-economical fashion. Thus I expected that the establishment of an auto-tandem Brønsted base catalysis with less acidic compounds by using a strong Brønsted base would expand the scope of its application and extend its utility in organic synthesis through providing efficient access to valuable structurally complex molecules.

As a proof of concept study of auto-tandem catalysis with a strong Brønsted base, I envisioned the development of catalytic reactions consisting of an intramolecular cyclization of less acidic pronucleophiles and the following intermolecular addition. Specifically, I designed a reaction of *ortho*-alkynylaryl benzyl ethers **1** with activated alkenes **3** to afford diarylalkanes **4** as an immediate goal (**Scheme 1**). The first catalytic process involves the formation of 3-benzylbenzofurans **2** through the intramolecular cyclization of *ortho*-alkynylaryl benzyl ethers having an aryl group at the alkyne terminus and the following aromatization. In the second catalytic process, 3-benzylbenzofurans **2**, which are members of diarylmethanes and formed by the first catalytic process, serve as the pronucleophile, and their catalytic addition to activated alkenes provides desired diarylalkanes **4**. Diarylalkanes are valuable compounds found in a variety of bioactive natural products and synthetic molecules for pharmaceuticals and materials. Although the alkylation of diarylmethanes is one of the straightforward methods for the synthesis of diarylalkanes, the reactions with a catalytic amount of a Brønsted base are rarely reported due to the low acidity of diarylmethanes. In addition, all precedents require the pre-synthesis of diarylmethanes. Therefore, I expected that the development of the intended reaction would be suitable to demonstrate the high potential of auto-tandem catalysis with a strong Brønsted base as a new methodology for organic synthesis.

Scheme 1. Reaction design**Result**

To evaluate the viability of the designed reaction, the reaction of *ortho*-alkynylphenyl benzyl ether **1a** with styrene (**3a**) was initially investigated (**Scheme 2**).³ As a result, the treatment of **1a** and **3a** with 20 mol% ^tBuOK in DMSO at 40 °C efficiently promoted the tandem reaction to provide **4aa** in high yield. The screening of Brønsted bases having different basicity revealed that the high basicity of the catalyst is essential to promote the designed tandem reaction. Besides, the solvent effect was also significant, and the use of aprotic polar solvents, particularly DMSO, was crucial. As a control experiment, non-alkylated product **2a** was treated with styrene (**3a**) under the optimized conditions, providing **4aa** in good yield and hence it was confirmed that **2a** served as an intermediate for the formation of **4aa** from **1a** and **3a**. On the other hand, the reaction of **2a** with **3a** did not proceed with less basic Brønsted bases, suggesting that the high basicity of the catalyst is responsible for both the first intramolecular cyclization and the second intermolecular addition. In this reaction, various substrates with different substituents as well as styrene derivatives were applicable to provide a series of diarylalkanes containing a benzofuran moiety. Thus, this study has demonstrated the high potential of the auto-tandem catalysis with a strong Brønsted base as a methodology for organic synthesis.

Scheme 2. Auto – Tandem catalysis with strong Brønsted base

論文審査の結果の要旨

オートタンデム触媒系は一つの触媒が反応機構の異なる複数の分子変換を一つの反応容器で実現する触媒反応系である。この触媒反応系は有機合成化学における強力な方法論になるだけでなく、複素環化合物や芳香族環序状化合物など、重要な単位構造を構築する有用な方法論となる。なかでも塩基触媒を用いたオートタンデム触媒系は簡便な反応操作でかつ穏和な条件下、他の方法論では生成することが困難な複雑な骨格を有する化合物を構築することができることから魅力的な方法論である。しかしながら、これまでの方法論では塩基性の低い触媒を用いていたため、適用できる反応基質は比較的酸性度の高いプロトンを有する化合物に限られていた。この制約のため、得られる生成物の構造が限られ、有機合成化学における広範な利用には至っていなかった。こうした背景から、オートタンデム触媒系において超強塩基触媒の活用を計画した。超強塩基は反応基質の適用範囲を拡充し、酸性度の低い化合物の直接活性化を可能とする原子効率の高い方法論として、近年、求核付加反応の触媒として強い関心がもたれている。従って、超強塩基を触媒として活用し、より酸性度の低い化合物を用いたオートタンデム・超強塩基触媒反応を開発することは、有機合成における有用性を高め、構造が複雑な分子の構築を効率化する有用な方法論となる。

このオートタンデム・超強塩基触媒反応の開発研究の実証例として麻超燕氏は酸性度の低い反応基質の活性化を起点とする分子内環化反応、引き続き分子間付加反応の連続化を検討し、その開発に成功した。具体的にはオルソアルキニルアリールベンジルエーテルと活性化アルケンとのオートタンデム触媒反応を超強塩基触媒存在下の実現し、高収率で生成物を得た。オートタンデム触媒の第一段階では超強塩基によってオルソアルキニルアリールベンジルエーテルのベンジル位での脱プロトン化による求核種の発生とアルキン部位への付加環化、続く芳香族化によって 3-ベンジルベンゾフランが形成される。第二段階では第一段階で生成したジアリールメタンの一種である 3-ベンジルベンゾフランがプロ求核剤として機能し、活性アルケンと反応することで目的とするジアリールアルカンを生成する。ジアリールアルカンは様々な生理活性化合物や化学物質の基本構造として医薬品や機能性材料に組み込まれている重要な化合物である。

オートタンデム触媒系の可否は用いた触媒の塩基性に大きく左右され、*t*-ブトキシカリウムや P4-ホスファゼンなどの超強塩基を高極性溶媒である DMSO 中で用いた場合に最も効果的であることを明らかにした。電子求引性の置換基をアルキン末端あるいはベンジルエーテルの芳香環上に導入した場合に原料回収あるいは第一段階で反応が停止するなど基質適用範囲に制約はあるものの、超強塩基触媒がオートタンデム触媒反応系に有効に機能することを見出した。また、反応機構解析の結果、当初の想定通りアニオン生成機構で進行し、類似の反応系で提案されていたラジカル機構ではないことを明らかにした。

以上のように「強塩基性ブレンステッド塩基を用いたオートタンデム触媒系の開発」と題する麻超燕氏提出の博士論文では、有機合成法の方法論として超強塩基触媒を用いたオートタンデム触媒系の高い可能性を実証することに成功した。本研究で取り組んだ触媒反応開発は、さらなる多様な有用物質への要求に応える操作性、効率性に優れた方法論の開発において大きな知見を与えるものであると考えられる。これらの研究成果は、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、麻超燕氏提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。